

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1932-1933. — N° 126

Contribution à l'Étude
des

Oscillations spontanées de la Glycémie

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 23 Décembre 1932

PAR

André-Marie-Antoine DUPIN

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

Né à L'ISLE-JOURDAIN (Gers), le 3 octobre 1907.

Examineurs de la Thèse

MM. MAURIAC, professeur.....	Président.
ABADIE, professeur.....	
CREYX, professeur.....	Juges.
PERRENS, agrégé.....	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESEUR

3-6, Place Saint-Christoly

1932

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1932 - 1933. — N° 126

Contribution à l'Étude
des
**Oscillations spontanées
de la Glycémie**

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 23 Décembre 1932

PAR

André-Marie-Antoine DUPIN

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

Né à L'ISLE-JOURDAIN (Gers), le 3 octobre 1907.

Examineurs de la Thèse	{	MM. MAURIAC, professeur.....	Président.
		ABADIE, professeur.....	Juges.
		CREYX, professeur.....	
		PERRENS, agrégé.....	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ
Y. CADORET, DELMAS, SUCESSEUR
3-6, Place Saint-Christoly

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS. Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGÈS, AUCHÉ, SELIER.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	CASSAET.	Médecine expérimentale	DUPÉRIÉ.
Clinique chirurgicale	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES.
id.	BÉGOUIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie.	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales.	CARLES.	Clinique gynécologique	GUYOT.
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants.	CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale	DELAUNAY.
Anatomie	VILLEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique.	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUILH.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.	BONNIN.
Physiologie.	PACHON.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie.	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie.	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Botanique et matière médicale	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CREYX.
Pharmacie	DUPOUY.	Clinique dentaire	CAVALIÉ.

MM MICHELEAU (Médecine générale). MURATET (Anatomie pathologique). GOLSE (Pharmacie). LACOSTE (Histologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUBECQ.	Chirurgie générale	PAPIN.
id.	DUFOUR.	id.	JEANNENEY.
Physiologie	FABRE.	id.	CHARRIER.
Parasitologie et sciences naturelles.	R. SIGALAS.	id.	LOUBAT.
Médecine générale.	N.	Obstétrique	PERY.
id.	AUBERTIN.	id.	RIVIÈRE.
id.	DAMADE.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
id.	PIÉCHAUD.	Dermatologie et syphiligraphie.	JOULIA.
id.	DELMAS-MARSALET.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	VITTE.
Maladies mentales.	PERRENS.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	PAPIN.	Puériculture	FAUGÈRE.
Physiologie	FABRE.	Démonstrations et préparations pharmac.	GOLSE.
Accouchements	PERY.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
Ophtalmologie			
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.			
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle			
id.			
Clinique dentaire			

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON GRAND-PERE

A MON PERE ET A MA MERE

Témoignage de ma profonde reconnaissance.

A MA SOEUR

Gage de ma grande affection.

A TOUS LES MIENS

A MES MAÎTRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A MES PROFESSEURS DE L'ÉCOLE DE SANTÉ NAVALE

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL DARGEIN,

*Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine
et des Troupes coloniales,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

A MES CAMARADES DE LA FACULTE ET DE L'ECOLE
DE SANTE NAVALE

A MONSIEUR LE DOCTEUR BROUSTET,

Chef de clinique.

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MAURIAC

*Professeur de clinique médicale à la Faculté de médecine de Bordeaux.
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

AVANT-PROPOS

M. le Professeur Mauriac, qui a été l'inspirateur de cette étude, a mis largement à notre disposition ses services à l'Hôpital Saint-André et son laboratoire; qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre admiration.

Que M. le Professeur agrégé Aubertin, qui nous a accepté dans ses laboratoires à la Faculté de médecine trouve ici nos plus sincères et nos plus respectueux remerciements.

M. le Docteur Broustet, chef de clinique, n'a cessé de nous encourager et de nous prodiguer ses conseils; nous le prions de croire à nos plus vifs sentiments de reconnaissance.

Que M. le Docteur Trinquier, qui nous a aimablement guidé de ses conseils, soit assuré de notre réelle amitié.

Que Mlle Graupaud, interne en pharmacie; Mlle Couailhac, laborantine; M. Pochard, interne en pharmacie, qui ont si grandement facilité notre travail, veuillent bien accepter nos bien vifs remerciements.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

Oscillations spontanées

de la Glycémie

INTRODUCTION

I. — Sujet de la thèse.

Le glucose est un élément normal de la composition du sang. Sa présence dans le sang est désignée par le terme : glycémie.

Beaucoup d'auteurs ont apprécié la quantité de glucose contenue dans un litre de sang. Cl. Bernard avait donné 0,50 p. 1.000 comme valeur de la glycémie; ensuite, Bang donna 1 gramme à 1,20; Frank, 0,60 à 1,10; Norden, 0,50 à 1,50; Kowarsky, 0,5 à 1,10; Strauss, 0,40 à 0,80; Seegen, 0,44 à 1,70; Hopkins 0,65 à 1,00; Cumming et Piness 1,20; Lepine et Boulud, 1,48; Baudouin, 1,25 à 1,50; Marguerite Mendelssohn, 0,64 à 1,09; Sigwald, Froment et Mlle Levina, 0,95 à 1,00.

L'examen des divers résultats montre les différences quelquefois très grandes enregistrées par les auteurs. Elles tien-

nent à plusieurs causes. La glycémie en effet, varie, toutes choses égales, avec les individus; de même la mesure de la glycémie donne des résultats différents selon le choix des réactifs et la méthode employée.

Mettant à part les variations dues à des causes individuelles ou tenant à des diversités de technique, plusieurs auteurs ont étudié chez un même sujet une série de variations de la glycémie de causes multiples; variations dues à l'apport alimentaire, à l'ingestion de glucose, à l'effort musculaire, aux différences de température, etc. De telles variations sont connues; nous savons bien qu'en les citant nous n'apprendrons rien à personne; si nous leur avons fait une place dans notre travail, c'est pour qu'on puisse les comparer à un autre ordre de variations, variations spontanées de la glycémie, sans causes apparentes, que nous avons notées chez tous les sujets, qui ont été vues par quelques auteurs, mais qui n'ont jamais été étudiées à fond, et qui ont été le but de nos recherches. A ces différences de peu d'amplitude en général, nous donnerons le nom d'*oscillations*, réservant le terme de variation pour les grandes différences de la glycémie de cause physiologiques ou pathologiques. Ces oscillations se produisent non seulement lorsque la glycémie, en dehors de tout repas, de tout effort, est *grosso modo* constante, mais même lorsque des facteurs physiologiques ou pathologiques entraînent de grosses variations du taux du glucose sanguin. Si les oscillations ne modifient pas l'aspect général de ces variations, du moins elles en modifient les détails. Le sujet de notre étude porte donc sur *la recherche systématique des oscillations de la glycémie à jeun et après le repas*, chez le sujet normal et chez le diabétique. Dans une deuxième partie, nous avons essayé de montrer par quel mécanisme on pouvait expliquer la production de ces oscillations et quelles conclusions on pouvait en tirer.

II. — Nature des matières sucrées du sang.

Au cours de notre ouvrage, nous allons nous trouver à, chaque instant en présence de termes tels que : glucose sanguin, sucre du sang, etc.; il nous paraît donc indispensable de rappeler succinctement la constitution chimique des hydrates de carbone du sang.

Les matières sucrées du sang ne sont pas constituées uniquement par le seul glucose. Si on dose les matières sucrées du sang par une méthode de réduction, on trouve, d'après Lepine, que le sang contient 0,80 p. 1.000 de glucose; mais si l'on se sert du polarimètre, on trouve un chiffre plus faible de moitié environ. Il semble donc qu'il existe dans le sang plusieurs variétés de sucres de constitution chimique, de pouvoir réducteur semblables, mais de propriétés différentes.

M. Labbé écrit : « Sous le nom de glycémie, on désigne la teneur du sang en glucides réducteurs. Ceux-ci sont surtout représentés par du glucose, des traces de lévulose, de maltose et de substances hydrocarbonées indéterminées. A ces glucides, il faut ajouter de petites quantités de corps sulfurés doués de propriété oxy-réductrices tels que le glutathion et les complexes cystine-cystéine. »

Lépine pensait qu'il y avait un sucre fortement combiné et un sucre faiblement combiné ou sucre virtuel provenant de sources différentes. Lépine pensa d'abord que le sucre virtuel était du glycogène, puis un produit de conjugaison de l'acide glucoronique, ensuite une sorte de glucoside dédoublable par l'invertine; enfin, un glucide capable d'être libéré par un segment de vaisseau ou un réseau capillaire rendu exsangue. Ce sucre virtuel serait très abondant dans le sang des chiens ayant souffert dans leur nutrition.

En 1912, Bierry et Fandard trouvèrent, dans le sang et le plasma de divers animaux, à côté du sucre libre un autre glucide dont la présence ne peut être dévoilée qu'après un processus d'hydrolyse.

Depuis 1920, Bierry, Rathery et Mlle Levina font porter leur dosage sur le plasma sanguin; ils trouvent un sucre protéidique qui peut être évalué à partir des protéides plasmatiques isolées. Ce sucre entre dans la constitution moléculaire de ces protéides plasmatiques. D'après ces auteurs, ce sucre protéidique doit être regardé comme un terme de passage des protéides aux glucides. En effet, disent-ils, le plasma sanguin renferme et transporte une dose de glucide dont le taux se maintient sensiblement constant à travers les régimes et jusque dans l'inanition elle-même. L'organisme est donc capable de fabriquer du sucre au dépens de ses réserves et on admet qu'au cours du jeûne il épuise tout d'abord les réserves hydrocarbonées proprement dites.*

Rathery et Mlle Laurent pensent que dans la production de certaines hyperglycémies ou hypoglycémie le glycogène ne joue presque pas, alors que le sucre protéidique a un rôle considérable. La diminution du sucre protéidique coïncide, en général, avec la teneur maxima du plasma en sucre libre. La teneur maxima du plasma en sucre protéidique ne correspond jamais à la teneur maxima en sucre libre, celle-ci s'obtenant toujours avant celle-là.

Winter et Smith admettent que les hydrates de carbone de l'alimentation sont décomposés en glucoses α et β .

Ces deux formes ne sont pas assimilables par les tissus, et pour que la glycolyse se produise utilement, il faut que les glucoses β et α soient transformées en glucose γ . C'est à l'insuline qu'est dévolu ce rôle.

Pour E. Aubertin, les tissus jouent un rôle important dans le métabolisme des glucides et il fait intervenir dans ce métabolisme un élément qu'il appelle la tissuline.

Lungsaad et Swendaage Holboell admettent, comme Winter et Smith, la transformation nécessaire des glucoses α et β en un sucre assimilable qu'ils appellent néo-glucose; mais cette transformation ne peut être faite que par l'insuline associée au tissu musculaire.

En définitive, on voit qu'il y a dans le sang un sucre libre,

comprenant surtout du glucose et d'autres matières hydrocarbonées, et un sucre contenu dans le sang sous des formes dissimulées : sucre virtuel de Lépine, sucre protéidique de Rathery et Bierry, etc., que Baudouin groupe sous le nom de sucre potentiel.

Dans le dosage de la glycémie, on ne recherche que le sucre libre; la variété des glucides qui le composent peut expliquer, dans une certaine mesure, la divergence des résultats obtenus, selon les méthodes employées.

CHAPITRE PREMIER

VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DE LA GLYCEMIE

1° VARIATIONS APRÈS LE REPAS COMPRENANT HYDRATES DE CARBONE, GRAISSES, PROTÉIDES.

Chez un sujet normal, on trouve toujours une élévation du taux de la glycémie une demi-heure ou une heure après le repas. Cette élévation varie de 0,20 cg. à 0,40 cg. pour 1.000, selon les individus et selon la quantité d'hydrates de carbone que comporte le repas.

Jonas, Miller et Teller ont étudié la valeur du sang en sucre au cours des vingt-quatre heures, chez l'individu normal, chez le diabétique au régime et sans insuline, et chez le diabétique en traitement par l'insuline et au régime.

Les auteurs font leurs dosages d'heure en heure pendant vingt-quatre heures, par la méthode de Folin et Wu, sur du sang recueilli par ponction veineuse au pli du coude. Leurs sujets étaient soumis à des régimes alimentaires déterminés très strictement sous le contrôle de spécialistes.

Ils trouvent que chez la plupart des sujets non diabétiques, avec une nourriture normale, également distribuée sur trois repas, les variations de la glycémie vont de 0,75 à 1,55.

La glycémie de plus grande valeur se trouve une heure après le repas; le point le plus élevé ensuite se trouve une heure après le deuxième repas; le troisième point le plus élevé après les deux premiers points se trouve une heure après le troisième repas. Ces auteurs s'aperçoivent aussi que la glycémie

baisse de 0,20 à 0,35 cg. p. 1.000 une heure ou deux après qu'elle a atteint sa valeur la plus élevée.

Chez le diabétique léger, soumis simplement à un régime, on obtient des résultats à peu près semblables.

Chez le diabétique grave, au régime sans insuline, on voit la glycémie s'élever après le premier repas; elle s'abaisse ensuite de 0,30 à 0,40 cg., pour remonter après le deuxième repas; et là, elle met plus de temps pour s'abaisser de 0,40 cg.; après le troisième repas, elle monte progressivement pour atteindre la valeur qu'elle avait avant le premier repas.

Dans le diabète léger, si on associe un régime approprié à l'injection d'insuline avant le repas, on obtient des variations de la glycémie semblables à celles qu'on observe chez le sujet normal pendant les vingt-quatre heures.

Dans le diabète grave, ces auteurs font une injection d'insuline le matin et prescrivent un régime déterminé, ils observent des variations de la glycémie, qui, en valeur relative, sont comparables aux variations normales.

A. Mathieu de Fossey et J.-J. Rouzaud dosent la glycémie avant et après le repas, par la méthode de Folin et Maleross. Pour ces auteurs, la glycémie normale à jeun augmente de 0,20 à 0,40 p. 1.000 après un repas contenant une quantité moyenne d'hydrates de carbone.

2° VARIATIONS DE LA GLYCÉMIE APRÈS ABSORPTION DE GLUCOSE.

Si l'on fait absorber à un sujet une quantité assez considérable de glucose, il est logique de penser que la valeur de sa glycémie va augmenter.

En clinique, pour déceler les troubles de la fonction glyco-régulatrice, on a recours à l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée.

A un sujet à jeun, on fait absorber 0,50 g. de glucose dilué dans une assez grande quantité d'eau, 500 cc. environ.

On dose sa glycémie avant l'ingestion du glucose, puis, d'heure en heure, pendant trois ou quatre heures. Voici le

résultat d'une épreuve hyperglycémie normale d'après Marcel Labbé :

Glycémie à jeun, 1 gr. 04;

Glycémie une heure après ingestion de glucose, 1 gr. 28;

Glycémie deux heures après ingestion de glucose, 1 gr. 10;

Glycémie trois heures après ingestion de glucose, 0 gr. 97.

Gilbert et Baudouin constatent aussi que l'absorption de glucose chez un sujet normal entraîne toujours une élévation de sa glycémie. Ces auteurs font absorber 150 grammes de glucose purifié dans 400 cc. d'eau à un sujet sain et à jeun. Ils constatent au bout d'une heure une élévation de la glycémie d'environ 0,25 p. 1.000 : au bout de deux heures, ils constatent que la glycémie est plus élevée qu'à jeun et que l'on ne retombe à la normale qu'au bout de trois à quatre heures. Ils trouvent cependant que, quelquefois, la glycémie la plus forte se trouve deux heures après l'ingestion de sucre; la chute vers la normale est alors plus lente.

Gilbert et Baudouin appellent coefficient glycémique le rapport entre la glycémie la plus élevée après l'ingestion de glucose et la glycémie à jeun. Chez le sujet normal, ce rapport est toujours supérieur à 1; il ne dépasse pas 1,35 et oscille le plus souvent autour de 1,30.

Marcel Labbé, pour apprécier la valeur de la réaction à l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée, trouve qu'il est plus juste de tenir compte à la fois de l'élévation de la glycémie et de la durée de l'hyperglycémie. Pour cela, il mesure l'aire du triangle d'hyperglycémie.

Escudero signale que la glycémie ne se maintient pas pendant vingt-quatre heures à une concentration immuable; elle se trouve influencée par diverses causes : entre autres par la nature, la fréquence et la quantité de l'alimentation. Pour caractériser certains diabétiques qui gardent

leur concentration de glucose sanguin à un taux à peu près constant, avec des variations insignifiantes, Escudero a créé le terme d'isoglycémie. Dans la suite, Escudero et Pangaro font ingérer 2 grammes de glucose par kilo de poids théorique en solution à 20 p. 100 à un sujet à jeun et évaluent la valeur de la glycémie chaque trente minutes, jusqu'à la troisième heure. Dans la plupart des cas, ils notent qu'une élévation qui n'atteint jamais 2 g. p. 1.000 s'établit dans la glycémie entre une demi-heure et une heure après l'ingestion de glucose; au bout de trois heures, la valeur de la glycémie devient inférieure à ce qu'elle était avant l'expérience. Par ingestion de glucose, on n'obtient pas toujours une hyperglycémie marquée. Escudero et Pangaro remarquent que, chez certains sujets, la glycémie, après ingestion de glucose, ne monte pas à 1 g. 30 p. 1.000. D'autres fois, elle n'excède pas 1 g. p. 1.000. On n'assiste donc pas à l'apparition de l'onde d'hyperglycémie postprandiale. Escudero a étendu à ce phénomène le terme d'isoglycémie. Il distingue dans les isoglycémies quatre types fondamentaux :

a) Un type à courbe normale, mais à hyperglycémie peu marquée, exemple :

A jeun, 0 g. 85;

30 minutes après ingestion de glucose, 1 g. 11;

90 minutes après ingestion de glucose, 1 g. 20;

120 minutes après ingestion de glucose, 1 gramme;

150 minutes après ingestion de glucose, 1 gramme;

180 minutes après ingestion de glucose, 0 g. 83.

b) Deuxième type : La courbe a un point maximum peu marqué, sa chute est brusque :

A jeun, 0 g. 81

90 minutes après ingestion de glucose, 1 g. 21;

120 minutes après ingestion de glucose, 0 g. 97;

180 minutes après ingestion de glucose, 0 g. 58.

c) Troisième type : la courbe ne monte pas à 1 gramme p. 1.000 et présente des oscillations brèves :

A jeun, 0 g. 80;
30 minutes après ingestion de glucose, 0 g. 98;
60 minutes après ingestion de glucose, 0 g. 85;
90 minutes après ingestion de glucose, 0 g. 93;
120 minutes après ingestion de glucose, 0 g. 90;
150 minutes après ingestion de glucose, 0 g. 85;
180 minutes après ingestion de glucose, 0 g. 80.

d) Quatrième type : La courbe, inférieure à 1 gramme p. 1.000, ne présente pas d'ascension initiale :

A jeun, 0 g. 90;
30 minutes après ingestion de glucose, 0 g. 80;
60 minutes après ingestion de glucose, 0 g. 50;
90 minutes après ingestion de glucose, 0 g. 55;
120 minutes après ingestion de glucose, 0 g. 50;
150 minutes après ingestion de glucose, 0 g. 50;
180 minutes après ingestion de glucose, 0 g. 60.

Ce dernier type est le type inversé ou hypoglycémique.

Escudero fait remarquer que l'on trouve ces types de courbes isoglycémiques surtout chez les sujets qui présentent les troubles neuro-endocriniens; elles se présentent avec une grande fréquence lorsqu'on soumet le sujet à un régime très riche en hydrates de carbone.

M. Labbé, Boulin et Petresco signalent que chez certains sujets, si on fait ingérer 50 grammes de glucose, on observe une baisse immédiate de glycémie, qui n'existe parfois que quelques minutes, puis la glycémie monte et atteint son maximum environ une heure après. Ensuite, il se produit une baisse progressive, et, trois heures après, la glycémie est revenue au taux initial et, souvent, à 5 ou 10 centigrammes au-dessous de ce taux. Ces auteurs observent cette hypoglycémie spontanée, transitoire, réactionnelle chez les gros

mangeurs, Sigwald explique ce phénomène par le principe de déplacement de Le Chatelier (voir Thèse de Paris 1932) et il pense que la baisse secondaire est due à une réaction trop forte du déséquilibre initial. Il écrit que lorsque le mécanisme glyco-régulateur est trop sensible, on assiste à une exagération de cette réaction secondaire avec un véritable hyperinsulinisme spontané, transitoire, au cours duquel on peut voir des glycémies de 30 à 40 centigrammes, avec des manifestations cliniques. Cette hypoglycémie tardive, réactionnelle, apparaît surtout chez les sujets présentant une affection susceptible de retentir sur le mécanisme glyco-régulateur.

Au cours de l'étude de la glycémie, après le repas normal, nous avons vu que les auteurs américains considèrent que la plus forte valeur de la glycémie se produit une heure environ après le premier repas; après les deux autres repas, les élévations de la glycémie sont moins considérables. Que se passe-t-il si l'on fait ingérer à un sujet des quantités de glucose à intervalles rapprochés?

Hamman et Hirschman font remarquer que chez les sujets normaux des ingestions de glucose répétées ne sont pas nécessairement suivies par une brusque élévation de glycémie, mais fréquemment par une réaction peu marquée; ils concluent que l'ingestion de glucose stimule le mécanisme de la glyco-régulation, qui est mise en garde contre de nouvelles ingestions immédiates, de même nature, de sorte que les ingestions qui se suivent provoquent des élévations de la glycémie de moins en moins marquée. Ces auteurs pensent en somme à une sorte d'immunisation.

Mac Lean et Wesselow donnent des doses déterminées de glucose à une heure et demie d'intervalle. Les courbes de la glycémie après la première et la deuxième ingestion ont la même forme, mais la première est nettement plus élevée. L'explication qu'ils donnent est que l'hyperglycémie, résultant de la première dose de glucose, déclanche un mécanisme glyco-régulateur qui cause une baisse de la glycémie.

Ce mécanisme n'a pas cessé d'agir quand on donne la deuxième dose et il tend à prévenir une hyperglycémie aussi marquée.

Folin et Berglund croient que la chute de la glycémie se produit quand les tissus sont suffisamment alimentés et qu'elle constitue une preuve que le besoin de certains tissus en sucre a cessé.

En résumé, la glycémie augmente de valeur après le repas et après l'ingestion de glucose. L'isoglycémie, l'hypoglycémie signalées par les auteurs cités plus haut sont des faits pathologiques.

3° VARIATIONS DU TAUX DE LA GLYCÉMIE EN FONCTION DE L'EFFORT MUSCULAIRE.

Depuis l'ascension du Faulhorn par Fick et Vislicenus, on sait que ce sont surtout les hydrates de carbone qui fournissent aux muscles l'énergie nécessaire à sa contraction. D'autre part, depuis Chauveau et Kaufman, on sait que, dans le sang veineux du muscle contracté, on trouve moins de glucose et plus de CO_2 que dans le même sang provenant du muscle au repos.

Mais Nitzescu et Inotesti ont contredit les expériences de Chauveau et Kaufman. Mauriac et Aubertin ont constaté que très souvent chez le chien normal on trouve plus de sucre dans la veine que dans l'artère. Ils sont d'avis à ce sujet que le muscle réservoir de glycogène peut aussi bien « déverser du sucre dans la circulation, que lui en prendre pour l'emmagasiner ou le brûler » :

Chelle et Mauriac, Slosse, Kraske, K. Kondo, ont montré que les tissus dédoublent la molécule de glucose en deux molécules d'acide lactique. Cette réaction est probablement réversible. L'acide lactique n'est d'ailleurs pas le seul produit de désintégration du glucose. Il se forme aussi des acides acétique, formique, oxalique, glycosurique, pyruvique, etc.

Les produits définitifs de la destruction du glucose sont, à l'état normal, de l'eau et de l'acide carbonique.

Baudouin, en 1908, fit des dosages de glycémie chez le chien au repos et pendant l'effort musculaire. Il fait une série de cinq dosages, de trente en trente minutes, sur du sang prélevé dans l'artère fémorale d'une chienne de 26 kg. 300, immobile, jeune, vigoureuse, saine, docile, anesthésiée localement à la cocaïne. Il obtint : 1 g. 14, 1 g. 03, 1 g. 14, 1 g. 01, 1 g. 07.

Il fait ensuite la même série de dosage chez un chien qui s'agite et se débat. Il obtint 1,36, 1,47, 1,60, 1,51. On peut comparer ces résultats et voir que dans le deuxième cas, la glycémie s'est élevée au cours de l'expérience, tandis que, dans le premier, elle a oscillé sans s'élever.

Ces résultats peuvent paraître paradoxaux après ce que nous avons écrit au début de ce paragraphe sur l'utilisation des hydrates de carbone par le muscle, mais on remarquera que ces dosages sont faits sur du sang artériel et pendant l'effort. Ce sang n'était pas passé dans le muscle et n'était pas déchargé de son glucose; pendant l'effort, le besoin du muscle en sucre augmente, et la circulation du sucre va augmenter d'autant : en outre, il s'agit ici d'un effort minime. Ph. Barral et Badinaud pensent qu'un effort minime ne modifie pas la glycémie.

Lorsque l'effort musculaire se prolonge, les réserves non carbonées s'épuisent, la glycémie baisse, et les signes d'épuisement sont en partie tout au moins des manifestations glycopéniques.

En 1908, Weyland constata la baisse du sucre sanguin après un travail musculaire prolongé; en 1924, les auteurs américains Lévine, Gordon et Derick, Matton, Scriver et Whiting, firent des dosages de la glycémie chez les coureurs de Marathon; le gagnant de la course avait une glycémie normale, ceux qui durent abandonner la course parce qu'ils étaient épuisés avaient des glycémies de 0,65 à 0,45.

Bürger et Kramer ont aussi noté l'abaissement de la glycémie au cours de l'effort prolongé.

Sigwald rapporte qu'il faut assimiler à cette hypoglycémie par effort, l'épuisement provoqué par un accouchement prolongé.

De l'ensemble de ces faits, il ressort que la glycémie baisse après un effort prolongé.

4° VARIATIONS EN FONCTIONS DE LA TEMPÉRATURE.

Leithje a montré que chez l'animal les variations du taux glycémique suivaient régulièrement celles de la température extérieure.

Le froid augmente la glycémie, la chaleur la diminue. Lépine a constaté qu'un bain très froid amenait chez le chien l'hyperglycémie.

Par contre, Ferr, de Zurich, signale que, dans l'hyperthémie constitutionnelle des enfants, l'hyperglycémie se superpose à l'hyperthémie.

Tout compte fait, nous avons peu de renseignements sur l'effet des variations de la température sur la glycémie. Il semble que seuls les grands écarts de température peuvent modifier la valeur de la glycémie.

5° VARIATIONS DE LA GLYCÉMIE SOUS L'INFLUENCE DU CLIMAT.

De Langen et Schut considèrent que la glycémie de l'Européen sous les tropiques s'élève de 30 à 75 p. 100. Cette hyperglycémie diminuerait quand l'Européen s'élève dans la montagne.

Tissot ne croit pas à l'influence de l'altitude sur la glycémie, mais il croit que les bains de soleil et de lumière font monter la glycémie.

CHAPITRE II

LES OSCILLATIONS SPONTANÉES DE LA GLYCÉMIE

I. — Remarques faites par divers auteurs.

Procédant avec des techniques qui présentaient une rigueur suffisante, plusieurs auteurs ont remarqué que lorsque, chez un même sujet, dans des circonstances identiques, on dose la glycémie à divers intervalles de temps, on ne trouve presque jamais la même valeur.

En 1908, Baudouin faisait une série de cinq dosages, de trente en trente minutes, chez le chien au repos, à jeun, anesthésié localement à la cocaïne; il obtenait des résultats variables : 1,14, 1,05, 1,14, 1,01, 1,07 (Voir ci-dessus).

De même chez une femme à jeun et au repos, Baudouin, faisant une série de trois dosages de trente en trente minutes, trouve les résultats suivants : 1,13, 1,04, 1,14.

En 1921, Gilbert et Baudouin considèrent que la glycémie à jeun et au repos chez un individu peut être regardée comme constante. Cependant, chez une femme, ils font quatre dosages d'heure en heure, et tous les quatre ne donnent pas le même chiffre : 1,23, 1,23, 1,23, 1,29. Chez une jeune fille, dans les mêmes conditions, deux dosages à une heure d'intervalle donnent : 1,15 et 1,19.

En 1930, Neumark écrit que la glycémie des sujets à jeun subit des oscillations continues, capricieuses, variant de 0,65

à 1,20, sans cause apparente. Il donne quelques chiffres après avoir dosé la glycémie de trente en trente minutes :

Ss. Z. : 1,12, 0,87, 1,10, 0,97, 1,03.

Rax. : 0,87, 0,70, 1,10, 0,90, 0,97.

D. J. : 0,88, 1,24, 1,20, 0,84, 1,12.

En 1931, Mauriac écrit : « En faisant des examens de quart d'heure en quart d'heure, nous avons constaté que le pouvoir glycolytique du sang *in vitro* varie d'un moment à l'autre dans des proportions assez grandes. Ces variations sont exagérées par l'absorption de glucose ou d'aliments, elles se produisent quelques très fortes et très brusques chez certains sujets, même à jeun, sans qu'on puisse en saisir la cause... »

En 1932, E. Aubertin et Trinquier font remarquer que la glycémie chez le chien à jeun peut varier d'un moment à l'autre, surtout sous l'influence de la mise en train d'une expérience, notamment quand on dénude la veine.

Dans un cas de ce genre, ils obtiennent avant la dénudation 0,99, et après elle 1,11, 1,11, 1,14, 1,04.

M. Labbé rapporte que Karen-Marie Hausen a trouvé chez le même sujet, à jeun, des oscillations qui sont généralement faibles, mais qui peuvent aller de 0,75 à 1,20 et auxquelles elle n'attribue pas de cause.

Voilà ce qu'au cours de nos lectures nous avons recueilli sur la question des oscillations spontanées. On peut voir que ces oscillations ont été vues plusieurs fois, et que Neumark et Karen-Marie Hausen leur donnent une valeur de 0,55 et 0,45 cg.

II. — Recherches personnelles.

1° MÉTHODE DE DOSAGE

EMPLOYÉE AU COURS DE NOS RECHERCHES.

On a pu constater que la majorité des auteurs qui avaient noté les oscillations de la glycémie avaient procédé par des dosages de trente en trente minutes ou d'heure en heure. Pour

voir ces oscillations de plus près, nous avons estimé qu'il fallait, d'une part, faire des dosages à des intervalles de temps plus rapprochés et, d'autre part, poursuivre ces dosages pendant un laps de temps assez long.

Nous avons décidé de faire des prélèvements de sang toutes les quinze minutes, pendant deux heures à deux heures et demie environ.

Nous avions à notre disposition deux ordres de méthodes : les méthodes de macrodosage, qui nécessitent au moins 1 cc. de sang, et les méthodes de microdosage, qui ne nous demandent que 0,1 cc. de sang.

Les méthodes de macrodosage présentaient pour nous un double inconvénient. En effet, nos sujets étaient des malades en traitement à l'hôpital; on concevra toute la difficulté que nous aurions eu à leur faire subir des séries de huit à dix ponctions veineuses en deux heures, même en nous entourant de toutes les précautions possibles. D'autre part, une saignée relativement importante est une cause d'hyperglycémie et aurait pu nous induire en erreur.

Les méthodes de microdosages nous apportaient l'avantage très grand de permettre les prélèvements de sang par piqûre du lobule de l'oreille. Cette manœuvre n'incommodait que très légèrement nos sujets, qui ont ainsi supporté nos séries de dosages sans douleur et sans plainte.

Il est possible que les chiffres trouvés lorsque le sang est récolté par piqûre du lobule soient différents de ceux obtenus lorsque l'on prend le sang par ponction veineuse; mais comme nous avons toujours suivi la même technique, nos résultats restent comparables entre eux et gardent toute leur valeur.

Parmi les méthodes de microdosage, nous avons choisi la méthode d'Hagedorn et Jensen. Son principe consiste en une oxydation du glucose au moyen d'une solution de ferri-cyanure de potassium rendue alcaline par du carbonate de sodium et employée en excès. On titre ensuite cet excès en ajoutant l'iodure de potassium en milieu acétique et en dosant

l'iode mis en liberté au moyen d'une solution à N/200 de thiosulfate de sodium.

Cette méthode, qui ne demande que 1/10 de cc, nous a permis de prélever du sang de quart d'heure en quart d'heure et de faire des dosages en série. Son exactitude nous a paru suffisante. En effet, nous avons recueilli du sang par ponction veineuse et, rapidement, nous avons effectué sur ce sang une série de dosages; les chiffres que nous avons trouvé variaient de 0,03 p. 1.000. Nous estimons que ces résultats sont une réponse suffisante aux critiques souvent contradictoires que l'on a adressé à cette méthode.

D'ailleurs, le lecteur trouvera tous les arguments nécessaires à la justification de cette méthode dans l'excellente thèse récente de Trinquier poursuivie sous la direction du Professeur agrégé Emile Aubertin (T. Bordeaux. 1932).

Il est capital, pour obtenir des résultats comparables entre eux, de s'adresser toujours à un échantillon de sang de même provenance.

Il est, en effet, du domaine des notions courantes que le taux de la glycémie n'est pas le même dans les différents vaisseaux. Cette notion a été établie par Cl. Bernard et a été reprise et approfondie par bien des auteurs après lui. Elle nous semble indiscutable.

Par piqûre du lobule de l'oreille, nous avons obtenu du sang capillaire constant; mais le sang capillaire est probablement en état de déperdition de glucose; d'autre part, en prélevant le sang par simple piqûre, certains auteurs, en particulier Sigwald, font remarquer que l'on mélange la lymphe et le sang, ce qui est une cause d'erreur. Notre meilleur argument de défense sur ce point sera la conformité d'aspect présentée par tous les résultats que nous avons obtenus. Toutes les courbes que nous avons tracées après nos dosages présentaient le même aspect. Nous admettrons donc que le mélange de la lymphe et du sang capillaire se faisait pour chaque prise de sang dans les mêmes proportions. La critique de Sigwald peut enlever à nos résultats leur valeur absolue, elle

ne leur enlève rien de leur valeur relative, et nos dosages restent toujours comparables entre eux.

Au cours de ce paragraphe, nous n'avons pas eu l'intention de faire le procès de la méthode de macrodosages, nous avons simplement présenté les inconvénients que leur usage présentait pour nous. Nous avons voulu indiquer le procédé que nous avons choisi et nous avons essayé de justifier ce choix.

2° RÉSULTATS DE NOS RECHERCHES.

A. — *Oscillations spontanées chez le sujet à jeun.*

a) Résultats de dosages de glycémie chez des sujets atteints de maladies diverses, non diabétiques, à jeun depuis quatorze heures environ.

SUJET N° 1. — X..., homme, 29 ans, emphysème avec dyspnée asthmatiforme, troubles gastriques d'ordre nerveux et gros déséquilibre vago-sympathique, avec prédominance vagô-tonique.

Dosages :

14 h. 45	0,95
15 heures	0,90
15 h. 15	0,76
15 h. 30	0,72
15 h. 45	0,88
16 heures	0,81
16 h. 15	0,76
16 h. 30	0,61
16 h. 45	0,81
17 heures	0,72

SUJET N° 2. — X..., femme, 36 ans, asthénie.

Dosages :

9 heures	1,21
9 h. 15	1,27

9 h. 30	1,13
9 h. 45	1,11
10 heures	1,14
10 h. 15	1,17
10 h. 30	1,22
10 h. 45	1,10
11 heures	1,18

SUJET N° 3. — J. R..., homme, 31 ans, tuberculose pulmonaire

Dosages :

9 h. 15	1,35
9 h. 30	1,39
9 h. 45	1,35
10 heures	1,37
10 h. 30	1,48
10 h. 45	1,41
11 heures	1,34
11 h. 15	1,35

SUJET N° 4. — C..., homme, 30 ans, sciatique; bon état général

Dosages :

9 h. 15	1,15
9 h. 30	1,18
9 h. 45	1,21
10 heures	1,22
10 h. 15	1,18
10 h. 30	1,15
10 h. 45	1,19
11 heures	1,12

SUJET N° 5. — X..., homme, 36 ans, asthmatique et déséquilibre vago-sympathique.

Dosages :

9 h. 15	1,16
9 h. 30	1,16
9 h. 45	1,18

10 heures	1,03
10 h. 15	1,19
10 h. 30	1,17
10 h. 45	1,21
11 heures	1,17

SUJET N° 6. — J. T..., homme, 79 ans, artérite sénile.

Dosages :

9 heures	1,03
9 h. 15	1,08
9 h. 30	0,98
9 h. 45	0,96
10 heures	1,01
10 h. 15	0,98
10 h. 30	1,03
10 h. 45	1,00
11 heures	1,00

SUJET N° 7. — Femme, 28 ans, colibacillose.

Dosages :

9 heures	1,30
9 h. 15	1,27
9 h. 30	1,25
9 h. 45	1,19
10 heures	1,23
10 h. 15	1,28
10 h. 30	1,33
10 h. 45	1,17
11 heures	1,32

SUJET N° 8. — A..., homme, 32 ans, insuffisance aortique.

Dosages :

9 h. 15	1,22
9 h. 30	1,29
9 h. 45	1,31
10 heures	1,29

10 h. 15	1,15
10 h. 30	1,17
10 h. 45	1,24
11 heures	1,15
11 h. 15	1,11

SUJET N° 9. — Homme, 20 ans, crises hystériques.

(Dosage sur du sang recueilli par ponction veineuse.)

9 h. 50	1,20
10 h. 10	1,29
10 h. 50	1,15

b) Résultats de dosages faits avec du sang de diabétiques à jeun et sans insuline depuis six heures, tous en cours de traitement dans les services du Professeur Mauriac.

SUJET N° 10. — Femme, 65 ans, diabète avec troubles douloureux des membres inférieurs.

Dosages :

8 h. 45	3,00
9 heures	2,84
9 h. 15	2,83
9 h. 30	2,86
9 h. 45	2,90
10 h. 15	3,04
10 h. 30	3,00
10 h. 45	2,96
11 heures	2,90

SUJET N° 11. — P. C..., homme, 35 ans, diabète maigre.

Dosages :

9 heures	2,40
9 h. 15	2,46
9 h. 30	2,38
9 h. 45	2,33
10 heures	2,34
10 h. 15	2,46

10 h. 30	2,48
10 h. 45	2,42
11 heures	2,34

SUJET N° 12. — V. F..., homme, 37 ans, diabète maigre.

Dosages :

9 h. 15	1,87
9 h. 30	1,95
9 h. 45	1,87
10 heures	1,95
10 h. 15	1,35
10 h. 30	1,80
10 h. 45	1,84
11 heures	1,88

SUJET N° 13. — D..., homme, 30 ans, diabète maigre.

Dosages :

9 h. 15	2,86
9 h. 30	2,70
9 h. 45	2,72
10 heures	2,80
10 h. 15	2,80
10 h. 30	2,76
10 h. 45	2,62
11 heures	2,64

En examinant ces divers résultats, on peut remarquer que la glycémie chez les sujets à jeun présente des oscillations dont la valeur moyenne est de 0,10 à 0,20 cg., mais que nous avons trouvées une fois égales à 0,34 cg. Nous n'avons jamais trouvé les valeurs de 0,45 et de 0,55 centigrammes relatées par Neumark et par Kasen-Marie Hausen. On peut remarquer aussi que, chez un même sujet, ces oscillations se suivent à des intervalles de temps à peu près égaux, et que, si l'on voulait tracer une courbe de glycémie, on obtiendrait une courbe d'aspect à peu près sinusoïdal.

En troisième lieu, on remarque que chez le diabétique à jeun, sans insuline, l'aspect du tracé de la glycémie est le même que chez le sujet non diabétique. Cependant, par rapport au taux glycémique initial, les oscillations du diabétique sont de moindre valeur que celles du sujet non diabétique. Chez celui-ci, la différence entre les valeurs maxima et minima de la glycémie est presque, dans tous les cas, de 10 à 15 p. 100 du taux initial; chez celui-là cette différence ne dépasse pas 8 p. 100. Les oscillations spontanées du diabétique ont la même valeur absolue que celles du sujet non diabétique, mais elles n'ont pas la même valeur relative. C'est ce que montre clairement le tableau ci-dessous :

Sujets.	Glycémie maxima.	Glycémie minima.	Différence.	Rapport au taux initial
<i>Sujets normaux à jeun.</i>				
N° 1.....	0,95	0,61	0,34	35 %
N° 2.....	1,27	1,10	0,17	13 %
N° 3.....	1,48	1,34	0,14	9 %
N° 4.....	1,22	1,12	0,10	8 %
N° 5.....	1,21	1,03	0,18	14 %
N° 6.....	1,08	0,96	0,12	11 %
N° 7.....	1,33	0,17	0,16	12 %
N° 8.....	1,31	1,11	0,20	15 %
<i>Diabétiques à jeun.</i>				
N° 10.....	3,04	2,83	0,21	7 %
N° 11.....	2,48	2,33	0,15	6 %
N° 12.....	1,95	1,80	0,15	6 %
N° 13.....	2,86	2,62	0,24	8 %

B. — Oscillations de la glycémie après le repas.

- a) Sujets atteints d'affections diverses; ayant déjeuné à 11 heures d'un repas mixte (hydrates de carbone, protéines, graisse) d'abondance moyenne.

SUJET N° 14. — F. A..., femme, 50 ans, cérébro-sclérose lacunaire.
Hypertension (26-14). Pas d'insuffisance cardiaque.
Repas à 11 heures.

Dosages :

15 h. 20	1,19
15 h. 35	0,89
15 h. 50	1,12
16 h. 05	0,89
16 h. 20	1,08

SUJET N° 15. — A..., homme, 32 ans, insuffisance aortique, probablement rhumatismale. Cœur suffisant.

Repas à 11 heures.

Dosages :

15 heures	1,31
15 h. 20	1,22
15 h. 40	1,26
16 heures	1,10
16 h. 20	1,10
16 h. 40	1,24
17 heures	1,10

SUJET N° 16. — B..., homme, 21 ans, néphrite chronique hypertensive, azotémique et chlorurémique.

Repas hypo-azoté et achloruré à 11 heures.

Dosages :

14 h. 45	1,25
15 heures	1,22
15 h. 15	1,14
15 h. 30	1,31
15 h. 45	1,09
16 heures	1,18
16 h. 15	1,25
16 h. 30	1,21
16 h. 45	1,10
17 heures	1,05

SUJET N° 17. — Jeune fille, 16 ans, insuffisance mitrale, rhumatismale compensée. Hérédo-syphilis.

Repas abondant à 11 heures.

Dosages :

15 heures	1,41
15 h. 15	1,43
15 h. 30	1,47
15 h. 45	1,43
16 heures	1,35
16 h. 15	1,34
16 h. 30	1,24
16 h. 45	1,31
17 heures	1,25

SUJET N° 18. — H..., homme, 27 ans, dyspepsie nerveuse.

Repas à 11 heures.

Dosages :

14 h. 30	1,69
14 h. 45	1,79
15 heures	1,53
15 h. 15	1,51
15 h. 30	1,56
15 h. 45	1,46
16 heures	1,46
16 h. 15	1,49
16 h. 30	1,38

SUJET N° 19. — Femme, 30 ans, hypertension artérielle, asthme ancien.

Repas à 11 heures.

Dosages :

15 heures	1,38
15 h. 15	1,43
15 h. 30	1,37
15 h. 45	1,07
16 heures	1,20
16 h. 15	1,13
16 h. 30	1,00
16 h. 45	0,97
17 heures	0,98

b) Sujets diabétiques au cours d'une cure diététique et insulinoïque. Dosages pratiqués après une injection d'insuline et un repas mixte.

SUJET N° 20. — Femme, 65 ans, diabète avec troubles douloureux des membres inférieurs.

Insuline : 30 unités à 10 h. 40.

Repas : 30 grammes d'hydrates de carbone, 40 protéines, 20 graisses, à 11 heures.

Dosages :

15 h. 30	3,07
15 h. 45	3,08
16 heures	3,08
16 h. 15	3,06
16 h. 30	3,05
16 h. 45	3,10
17 heures	3,06

(Comparer avec le n° 10.)

SUJET N° 21. — P. C..., homme, 35 ans, diabète maigre.

Insuline : 50 unités à 10 h. 40.

Repas : 50 grammes d'hydrates de carbone, 30 protéines, 15 graisses, à 11 heures.

Dosages :

15 heures	2,61
15 h. 15	2,58
15 h. 30	2,54
15 h. 45	2,52
16 heures	2,52
16 h. 15	2,56
16 h. 30	2,60
16 h. 45	2,62
17 heures	2,54

(Comparer avec le n° 11.)

SUJET N° 22. — Homme, 37 ans, diabète maigre.

Insuline : 35 unités à 10 h. 40.

Repas : 40 grammes d'hydrates de carbone, 30 protéines, 15 graisses, à 11 heures.

Dosages :

15 h. 30	0,94
15 h. 45	0,92
16 heures	0,94
16 h. 15	1,03
16 h. 45	0,98
17 heures	1,03
17 h. 15	0,96

(Comparer avec le n° 12.)

c) Rapprochons de ces glycémies postprandiales les taux de glycémie que nous avons eu l'occasion de noter chez une acromégale, non plus à la suite d'un repas mixte, mais d'une ingestion de 50 grammes de glucose, destinée à nous permettre de réaliser l'épreuve d'hyperglycémie provoquée.

SUJET N° 23. — Femme, 45 ans, acromégale.

Absorption de glucose à 8 h. 30.

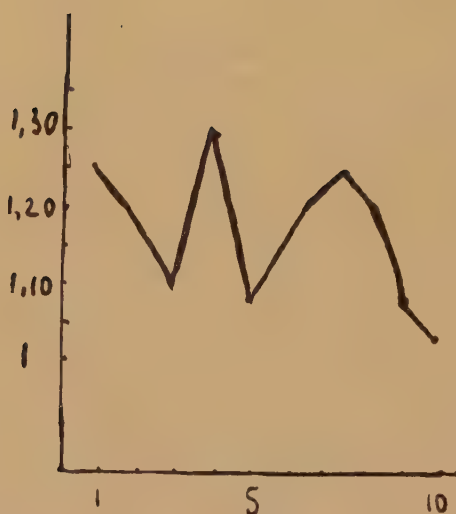
Dosages :

8 h. 30	1,23
9 heures	1,76
9 h. 20	1,78
9 h. 40	1,58
10 heures	1,44
10 h. 20	1,62
10 h. 40	1,51
11 heures	1,40
11 h. 20	1,40
11 h. 40	1,38
12 heures	1,33

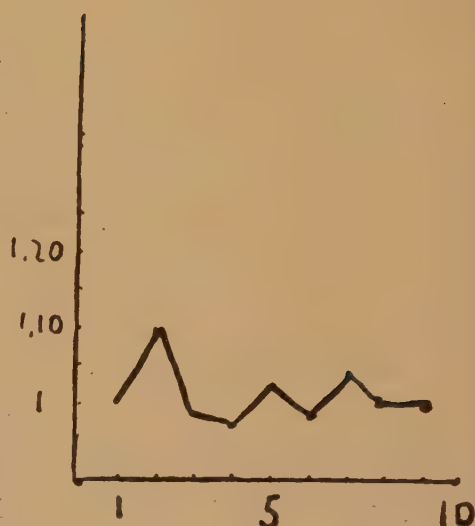
L'examen de ces résultats nous fait remarquer que la glycémie des sujets non diabétiques baisse à mesure que l'on s'éloigne des repas; que la baisse de la glycémie ne s'effectue pas de façon continue, mais par une série d'oscillations; que le tracé de la glycémie ne saurait être représenté par une droite, mais par une ligne d'aspect sinusoïdal.

Chez le diabétique, après le repas et l'injection correspondante d'insuline, la baisse de la glycémie est peu marquée et les oscillations sont très atténuées. Le tracé, dans ce cas, n'est pas représenté par une ligne sinusoïdale, mais par une ligne à peu près droite. Il semble donc que chez le diabétique, il y ait une certaine fixité dans le taux de la glycémie, du moins après le repas et l'injection d'insuline. Rapprochons ce fait de l'isoglycémie signalée par Escudero.

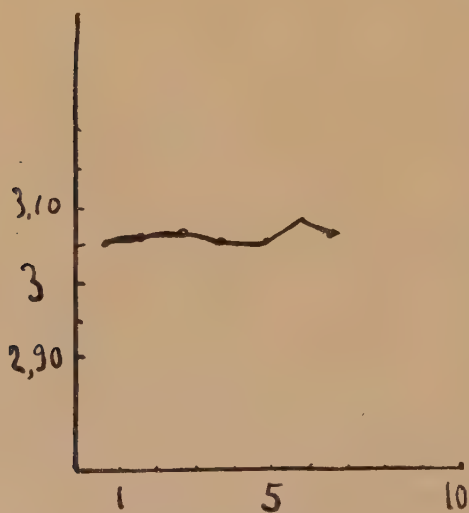
Enfin, nos résultats montrent qu'au cours de l'épreuve d'hyperglycémie, à condition de faire des dosages à bref intervalle, on assiste aussi à des oscillations de la glycémie.



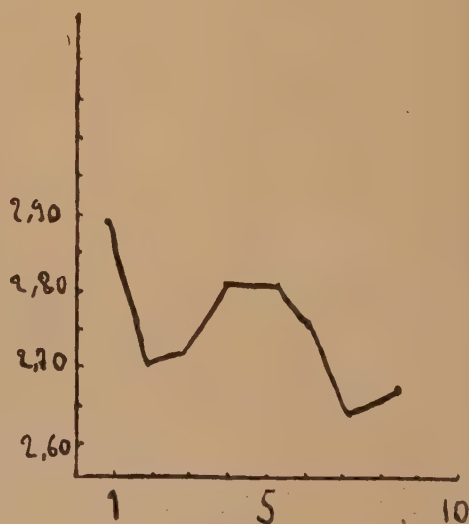
Sujet non diabétique.
De trois heures à cinq heures après le repas.



Sujet non diabétique.
A jeun.



Sujet diabétique.
Trois heures à cinq heures après le repas
et injection d'insuline.



Sujet diabétique.
A jeun et sans insuline depuis seize heures
environ.

Ci-dessus figurent quatre tracés obtenus avec les résultats de dosage de glycémie de quatre types de sujets différents. On trouvera en ordonnée la valeur de la glycémie exprimée en grammes, en abscisse les temps d'une série de 10 dosages effectués de 15 minutes en 15 minutes.

CHAPITRE III

MECANISME DES OSCILLATIONS SPONTANÉES

I. — La glyco-régulation.

La majorité des auteurs posent en principe que, toutes choses égales, la glycémie a une valeur constante. Notre opinion est légèrement divergente : pour nous, la glycémie oscille toujours autour d'un taux constant. Nous nous proposons de montrer, au cours de ce chapitre, à quel prix et avec quelles imperfections se réalise cet équilibre.

Nous allons très schématiquement et sans entrer dans les détails faire l'analyse du mécanisme de la glyco-régulation.

GLYCO-RÉGULATION HUMORALE ET TISSULAIRE.

Le sucre est déversé dans le sang par le foie grâce à la fonction glycogénique; il va être utilisé grâce à la fonction glycolytique de l'insuline et des tissus. Nous n'avons pas à discuter si l'insuline est indispensable au foie pour fixer le glycogène; cependant, il faut que l'on sache qu'il est impossible de dissocier et d'opposer les fonctions glycogéniques du foie et glycolytiques de l'insuline; leurs actions se combinent à un tel point que le glycogène musculaire perdu par l'exercice ne se réforme pas chez l'animal dépancréaté. Quoi qu'il en soit, il semble hors de doute que la sécrétion interne du pancréas a pour fonction d'abaisser le taux de la glycémie.

A cette fonction s'opposent une série de facteurs d'origine tissulaire ou endocrinienne que nous allons brièvement passer en revue. Mauriac et Aubertin en France, Samuel Karelitz et Cohen en Amérique, ont montré qu'il existe, à l'intérieur des globules rouges, une substance capable de neutraliser l'insuline.

Toute une série d'expériences a montré que l'adrénaline et les extraits surrénaux avaient une action opposée à celle de l'insuline. La surrénale, par ses sécrétions, tend à faire augmenter le taux de la glycémie. Zunz et La Barre, par leurs expériences, ont mis en évidence le balancement adrénaline-insuline.

De toutes les observations, de toutes les expériences faites sur les rapports du corps thyroïde et de la glyco-régulation, il ne se dégage rien de très précis. La preuve d'un antagonisme entre la thyroïde et le pancréas reste à faire.

On pourrait en dire de même sur les rapports des glandes génitales et de la glyco-régulation. Les résultats sur ce sujet sont souvent contradictoires; s'il existe quelques relations entre l'activité des glandes génitales et le métabolisme des hydrates de carbone, leur modalité reste bien imprécise.

D'après Nitzescu, l'hypophyse aurait une action opposée à celle de l'insuline. Houssay et Biassoti ont démontré que le principe hyperglycémiant de l'hypophyse n'est actif que si la région tubérienne est intacte. D'autre part, des recherches histologiques entreprises par Collin et ses élèves montrent que la baisse de la glycémie entraîne une réaction de la *pars intermedia*, de la *pars anterior* et de la *pars tuberalis* et aboutissent à la formation de traînées de substances colloïdes, qui l'on retrouve au niveau du tuber cinereum. En somme, dans l'action hyperglycémiante de l'hypophyse, les centres nerveux tubériens semblent avoir une grosse action.

On peut tout de même croire à la probabilité de deux groupes glandulaires antagonistes : l'un est hypoglycémiant et se compose du pancréas, l'autre est hyperglycémiant et se compose des surrénales, de la thyroïde, des glandes génita-

les, de l'hypophyse. Cependant, nous n'oserions rien affirmer absolument en cette matière, et cette citation de P. Mauriac nous servira de conclusion : « En résumé, il est impossible d'affirmer de façon absolue l'antagonisme d'un groupe glandulaire hypoglycémiant (pancréas) et d'un groupe glandulaire hyperglycémiant (surrénales, thyroïdes, hypophyse, ovaire, testicules). Les données de la clinique sur ce point sont bien insuffisantes, et l'expérimentation bien compliquée; il est impossible, en effet, d'isoler absolument le fonctionnement d'une glande de celle de sa voisine, et on peut toujours se demander si l'effet obtenu expérimentalement n'est pas le résultat d'un mécanisme complexe; car, le système endocrinien forme un ensemble coordonné : telle glande réagissant de façon différente suivant l'état physiologique de telle autre glande. L'équilibre humoral n'est que la résultante d'un accord admirable, dont nous sommes bien en peine de saisir tous les rouages.

» Ce que nous savons pourtant, c'est le rôle capital que joue le système nerveux. »

GLYCO-RÉGULATION D'ORIGINE NERVEUSE.

A l'état normal, le système nerveux assure la régulation de la glycémie.

Cl. Bernard, le premier, a pensé à l'action des centres nerveux dans la pathogénie du diabète. Il écrivait : « On peut donc considérer le diabète comme une maladie nerveuse due à un excès du nerf désassimilateur du foie ou à un affaiblissement ou à une suspension de l'action du grand sympathique du foie. Le traitement du diabète devrait donc s'adresser au système nerveux. »

La clinique a appris que les chagrins, les soucis, les émotions, les frayeurs, font apparaître ou aggravent le diabète.

Les centres régulateurs de la glycémie sont mal localisés; on les a placés au niveau du tuber, du globus pallidus, dans le thalamus; on a cru voir un centre hypoglycémique dans le noyau végétatif de la moelle allongée; le corps strié joue

rait un rôle important dans la glyco-régulation. J. La Barre a montré que la région thalamique réagit à l'hyperglycémie en provoquant une décharge d'insuline.

Les expériences de Zunz et La Barre ont montré que les centres nerveux étaient sensibles aux variations de la glycémie. Ces centres réagissent par l'intermédiaire des pneumogastriques et du sympathique. S'il y a hyperglycémie, les centres nerveux spéciaux déclenchent une décharge insulinaire par l'intermédiaire de la X^e paire; s'il y a hypoglycémie, les centres nerveux spéciaux, par l'intermédiaire de la X^e paire et du sympathique, déclenchent d'une part, une hypersécrétion d'adrénaline et peut-être de produits thyroïdiens, hypophysaires, etc., et, d'autre part, une diminution de la sécrétion insulinaire.

SYNTHÈSE SCHÉMATIQUE DES ÉLÉMENTS DE LA GLYCO-RÉGULATION.

Nous sommes donc en présence de deux sortes d'éléments : éléments tissulaires et humoraux, éléments nerveux.

Parmi les éléments tissulaires et humoraux, nous groupons : d'une part, l'insuline et le pouvoir glycolytique du sang et des tissus; d'autre part, le pouvoir neutralisant du sang et des tissus vis-à-vis de l'insuline et les sécrétions des surrénales, de la thyroïde, de l'hypophyse, des glandes génitales. Nous avons donc deux groupes glandulaires opposés qui forment deux systèmes : un système hypoglycémiant, un système hyperglycémiant.

Les centres nerveux, les vagues, le sympathique, forment les éléments nerveux de la glyco-régulation. Les centres figurent l'élément régulateur qui, par l'intermédiaire de la X^e paire ou du sympathique, vont accorder les deux groupes glandulaires de forces opposées.

Nous ne saurions mieux rendre l'action du mécanisme glyco-régulateur ainsi formé que cette citation de Mauriac : « Si le sang et les humeurs se chargent de trop de sucre, les centres nerveux répondent à cette excitation en provoquant une sécrétion accrue d'insuline par l'intermédiaire des

vagues. Si, au contraire, le taux du sucre sanguin s'abaisse au-dessous de la normale, les centres nerveux déclenchent une diminution de la sécrétion d'insuline, une mise en liberté de substances neutralisant l'insuline, une hypersécrétion des glandes antagonistes du pancréas (par l'intermédiaire du sympathique).

» On conçoit que, dans un point si bien coordonné, le moindre accident dans l'un des rouages provoque des troubles profonds du métabolisme des glucides... »

II. — Mécanisme de la glyco-régulation et oscillations spontanées.

Nous venons de voir de quelle manière on expliquait la régulation de la glycémie. Nous nous demandons maintenant si les oscillations spontanées que nous avons notées infirment ou viennent à l'appui de cette opinion.

Disons tout de suite que nous pensons que le caractère alternatif des oscillations spontanées de la glycémie confirme ce que nous avons dit dans la première partie de ce chapitre sur le mécanisme de la glyco-régulation.

Pour expliquer notre manière de voir, nous citerons une comparaison de Baudouin. Cet auteur compare l'équilibre glycémique à celui que présente une balance qui porterait sur un plateau les surrénales, la thyroïde, l'hypophyse, etc., bref, tout le système hyperglycémiant, et sur l'autre le système hypoglycémiant; dans les conditions normales, le fléau est horizontal, l'aiguille est au zéro du cadran. Reprenant cette comparaison, nous ferons remarquer que lorsqu'on effectue une pesée avec des balances de précision, sensibles au 1/10 de milligramme, il est difficile de maintenir l'aiguille au zéro du cadran, la moindre vibration, le moindre courant d'air, viennent détruire l'équilibre et font osciller l'aiguille autour du zéro. Transposant cette idée dans le domaine qui nous intéresse, nous pensons que, pour des causes qui restent à préciser, un des deux systèmes dont nous

avons parlé plus haut l'emporte un instant, et le sang se charge ou s'appauvrit en sucre, immédiatement les centres nerveux excités mettent en marche le système antagoniste dont la réaction est souvent trop forte et dépasse son but; les centres sont à nouveau excités et à nouveau mettent en jeu le système antagoniste. Ces deux systèmes deviennent prépondérants tour à tour, et ainsi on peut expliquer le caractère rythmique des oscillations spontanées. Il n'existe jamais un équilibre parfait entre les deux systèmes; l'un ou l'autre est momentanément prépondérant, et cette prépondérance momentanée de l'un entraîne, *ipso facto*, une réaction trop forte de l'autre; ainsi, par cercle vicieux, par une série de perpétuels chocs en retour, s'expliquent ces oscillations de la glycémie.

D'une façon générale les quelques recherches poursuivies sur ce sujet confirment nos propres résultats, et ces oscillations glycémiques ont été notées par plusieurs auteurs qui ne les ont pas systématiquement étudiées et n'en ont pas toujours dégagé la valeur. Cependant Neumark, qui a étudié la glycémie au cours des états de choc, note chez certains sujets à prédominance sympathicotonique après des injections intraveineuses de fortes doses de novarsénobenzol ou des auto-injections intravasculaires de sang d'amples oscillations pouvant aller de 0,20 à 1,20, alternant rythmiquement. L'ampleur de telles oscillations est le fait d'un gros déséquilibre du système nerveux végétatif qui succède à l'état de choc.

Chez les diabétiques à jeun, nous avons vu que les oscillations existaient, qu'elles ont une amplitude égale à celle trouvée chez l'individu normal si l'on considère seulement leur valeur absolue, beaucoup plus faible si on les envisage en fonction de la glycémie. On aurait pu croire *a priori* que, chez ces malades, la prépondérance du système hyperglycémiant empêchait toute oscillation de la glycémie; ou bien, au contraire, on pouvait se demander s'il n'existait pas de très grandes variations de la glycémie capables d'expliquer

les discordances souvent notées entre le taux du sucre du sang et la quantité de sucre éliminé dans les urines. En réalité, les oscillations de la glycémie persistent chez les diabétiques et, mis à part le taux élevé de cette dernière, tout se passe comme chez les sujets normaux. Par contre, chez ces mêmes diabétiques après injection d'insuline, nous n'avons pour ainsi dire pas trouvé d'oscillations. Lorsqu'on injecte de l'insuline à un diabétique, on remplace artificiellement l'action du système hypoglycémiant; mais alors que le système hypoglycémiant exerce son action périodiquement (comme nous le montre le caractère rythmique des oscillations chez le sujet normal), l'insuline injectée exerce son action de façon continue. Dans les conditions où nous nous sommes placé, c'est-à-dire trois heures après l'injection d'insuline et le repas, nous n'avons pas enregistré l'hyperglycémie précoce qui suit normalement l'injection d'insuline; les malades, au moment où nous les examinons, conservaient pendant deux ou trois heures une glycémie stable et pour ainsi dire sans oscillation. Tout se passait comme si l'insuline avait pour un temps bloqué le système hyperglycémiant. L'action de ce système était neutralisé par l'insuline elle-même, sans qu'il y ait réponse du système hypoglycémiant qui, chez les diabétiques, est pratiquement détruit.

Ainsi nous essayons d'interpréter le résultat de nos recherches sur les oscillations spontanées de la glycémie. Si, sans rien affirmer absolument, nous avons cru en voir le mécanisme probable, jamais nous n'aurons pu en saisir les causes; notre petite étude laisse donc beaucoup de points obscurs. Nous souhaitons vivement que quelqu'un reprenne ces recherches et puisse les préciser.

CONCLUSIONS

I. — Nous avons fait une distinction entre les variations et les oscillations de la glycémie.

Les variations sont les grosses différences de valeur de la glycémie survenant pour des causes physiologiques ou pathologiques.

Les oscillations sont de légères fluctuations de la valeur de la glycémie, à caractère nettement alternatif, survenant pour des causes que nous n'avons pu déceler.

II. — Les oscillations que nous avons trouvées étaient en moyenne chez le sujet normal à jeun d'une valeur de 0,10 à 0,20 pour 1.000. Jamais nous n'avons trouvé les valeurs de 0,55 et 0,45 signalées par Neumark et Kasen Marie Hausen.

III. — Les oscillations surviennent aussi bien lorsque la glycémie subit de grandes variations d'ordre physiologique ou pathologique que lorsque, en dehors de toute cause pouvant modifier sa valeur, elle ne monte ni ne baisse.

IV. — Dans l'étude de la glycémie, il faudra tenir compte des oscillations spontanées de la glycémie. Un seul dosage de la glycémie ne peut en donner qu'une valeur approchée.

V. — Dans l'appréciation de l'action d'un médicament sur la glycémie, il ne faudra tenir compte que des variations portant sur un pourcentage de 15 p. 100 par rapport au taux glycémique initial. Nous avons vu, en effet, que la valeur des oscillations spontanées est en moyenne de 10 à 15 p. 100.

VI. — Le sujet diabétique à jeun présente des oscillations de la glycémie aussi nettes que celles du sujet normal quant à leur valeur absolue, moins marquées quant à leur valeur relative au taux initial de la glycémie.

VII. — Le sujet diabétique, après le repas et l'injection correspondante d'insuline, ne présente què des oscillations très atténuées:

VIII. — Chez le sujet normal à jeun et après le repas, nous avons essayé d'expliquer ces oscillations par un antagonisme perpétuel de deux systèmes probables régulateurs de la glycémie, l'un et l'autre devenant tour à tour prépondérant.

IX. — Chez le sujet diabétique à jeun, en fait, le mécanisme des oscillations paraît être le même que chez le sujet non diabétique.

X. — Chez le sujet diabétique après le repas et l'injection d'insuline, tout se passe comme si l'insuline, exerçant de façon continue son action hypoglycémiante, bloquait le système hyperglycémiant.

VU, BON A IMPRIMER :

Vu : *Le Doyen,*

Le Président,

C. SIGALAS.

P. MAURIAC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 12 décembre 1932.

Le Recteur de l'Académie,

A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

AMBARD et CHABANIER. — Les glycémies. XV^e Congrès de médecine, Strasbourg, 1921.

ARNOZAN. — Glycémie. *Dict. des sciences méd.*, 1874.

BAUDOUIN. — Etude sur quelques glycémies. Thèse Paris, 1908.

BEZANÇON et LABBÉ. — Traité d'hématologie.

BIERCY et RATHERY. — Le sucre protéidique. *Paris médical*, 1932, n^o 7.

BIERCY, RATHERY et LEVINA (Mlle). — Le sucre protéidique.

MENDELSSOHN (Mlle). — Etude sur la glycémie à l'état normal et dans le diabète. Thèse Paris, 1918.

LÉPINE et BARRAL. — Sur le sucre du sang, son dosage, ses variations, sa destruction, 1902.

LÉPINE. — Le diabète sucré.

MAURIAC. — Glycolyse et glyco-régulation. *Nutrition*, I, janv. 1931.

LABBÉ (M.), LABBÉ (H.) et NEPVEUX (F.). — Techniques de laboratoires appliquées aux maladies de l'appareil digestif et de la nutrition. Masson, édit.

HEDON. — Traité de physiologie.

CHAPITRE PREMIER

AUBERTIN (E.) et TRINQUIER. — Etude comparative des aires d'hypoglycémie déterminées par l'injection intraveineuse et sous-cutanée d'insuline chez le chien normal en état de veille. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 110, 1932.

- CADEAC et MAIGNAN. — *Lyon médical*, 1902.
- BAUDOUIN. — Les glycémies. Congrès de médecine, Strasbourg, 1921.
- ESCUDEIRO et PANGARO. — Isoglycémie. *Rev. sud-amér. de chir. et de méd.*, 1932.
- JONAS, MILLER et TELLER. — Variations de la glycémie au cours des vingt-quatre heures chez les sujets non diabétiques soumis ou non à l'insuline. *Arch of Intern. méd.*, t. XXXV, n° 3, mars 1925.
- GILBERT et BAUDOUIN. — La glycémie alimentaire. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1908.
- Traité du sang, 1921.
- LABBÉ (M.), LABBÉ (H.) et NEPVEUX (F.). — Techniques de laboratoires appliquées aux maladies de l'appareil digestif et de la nutrition. Masson, édit.
- LÉPINE. — Le diabète sucré, 1909.
- FOSSEY (Mathieu de) et ROUZAUD (J.-J.). — Variations des réactions glycémiques postprandiales. Réaction directe et réaction inverse. *Bull. de l'Acad. de méd.*, n° 3, janv. 1931.
- MAURIAC et AUBERTIN. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 1924, t. XCI.
- SIGWALD. — Les hypoglycémies. *Journ. méd. français*, 1932, n° 7.

CHAPITRE II

- AMBARD et CHABANIER. — Les glycémies. Congrès de méd., Strasbourg, 1921.
- ARNOZAN. — Glycémie. *Dict. des sciences méd.*, 1874.
- AUBERTIN (E.) et TRINQUIER. — *C. R. de la Soc. de biol.*, juil. 1932.
- BAUDOUIN. — Etude sur quelques glycémies. Thèse Paris, 1908.
- GILBERT et BAUDOUIN. — Traité du sang, 1921.
- LABBÉ (M.), LABBÉ (H.) et NEPVEUX (F.). — Techniques de laboratoires appliquées aux maladies de l'appareil digestif et de la nutrition.
- MAURIAC. — Glycolyse et glyco-régulation. *Nutrition*, t. I, 1931.
- NEUMARK. — Sur les variations des glycémies au cours des phénomènes de choc. *Ann. de méd.*, 1930, t. XXVIII.
- SIGWALD. — Les hypoglycémies. *Journ. méd. franç.*, 1932, n° 7.

CHAPITRE III.

- AUBERTIN (E.). — Le rôle du foie dans la pathogénie du diabète. *Nutrition*, t. I, 1931.
- BAUDOUIN. — Les glycémies. Congrès de méd., Strasbourg, 1921.
- ACHARD et DESBOUIS. — Insuffisance glycolytique provoquée par l'extrait d'hypophyse et par l'adrénaline. *C. R. de la Soc. de biol.*, mars 1913.
- ACHARD, RIBOT et BINET (Léon). — Recherches sur l'hyperglycémie adrénalinique. *Rev. de médecine*, 1921.
- LABBÉ (M.). — Les frontières du diabète. *Nutrition*, t. I, 1931.
- LÉPINE. — Système nerveux et glycémie. *Rev. de médecine*, janv. 1919.
- MAURIAC. — Glycolyse et glyco-régulation. *Nutrition*, t. I, 1931.
- Les troubles de la régulation neuro-endocrinienne dans la pathogénie du diabète. *Presse médicale*, n° 53, juill. 1932.
- MAURIAC et AUBERTIN. — Le mécanisme d'action de l'insuline et la pathogénie du diabète. *Paris médical*, n° 18, mai 1925.
- CHABROL (E.). — La part du pancréas dans les hyperglycémies non diabétiques. *Nutrition*, I, 1931.
- RATHERY et KOURILSKY. — Les maladies de la nutrition en 1925. *Paris médical*, n° 18, mai 1925.
- RATHERY et RUDOLF. — Les maladies de la nutrition en 1932. *Paris médical*, n° 27, juill. 1932.

